Allelic exclusion

Edited by: Abdalrhman Ziad Ayaseh
Fathi Salam Melhem

Checked by: Orabi Moeen

Medicine 119

- إحنا حالياً رح نوخذ الحالة الثالثة من حالات إختيار أي أليل ,, ذاكرين في المحاضرة الثالثة تبعت gene expression لما وصلنا عند سؤال which allele قلنا أنه اختيار أي اليل من الثنين راح يصيرله expression من خلال ثلاث ميكانيزمز .. اول ثنتين أخذناهم اللي هما x-inactivation والثانية هي الـgenomic imprinting واليوم الموضوع عن الميكانيزم الثالثة واللي هي الـallelic exclusion ☺

Allelic exclusion

- Allelic exclusion : إستبعاد الأليلات, هاد الموضوع شبيه بموضوع الـimprinting لكن الفرق هون إنه الـexpression ما إله دخل في الـparental origin يعني ما بهمنا هو جاي من الأم أو من الأم.
- من أكثر الأمثلة الواضحة عهاد الموضوع هو:

❑ **Immunoglobulin genes** الجينات المسؤولة عن إنتاج الأجسام المضادة.

❑ **TCR genes** : اختصار لـ (T-cell receptor) يعني الجين المسؤول عن تصنيع مستقبلات اللي عسطح الخلايا من نوع T وهاي الانتجينات هي المسؤولة عن التعرف على الجسم المضاد الخاص فيها .

❑ **OR genes** : إختصار لـ (Olfactory receptors) المستقبلات الشمّية.

- هاي العملية (Gene exclusion) بتبلش بعد تكوين الزايجوت (post-zygotically) ,

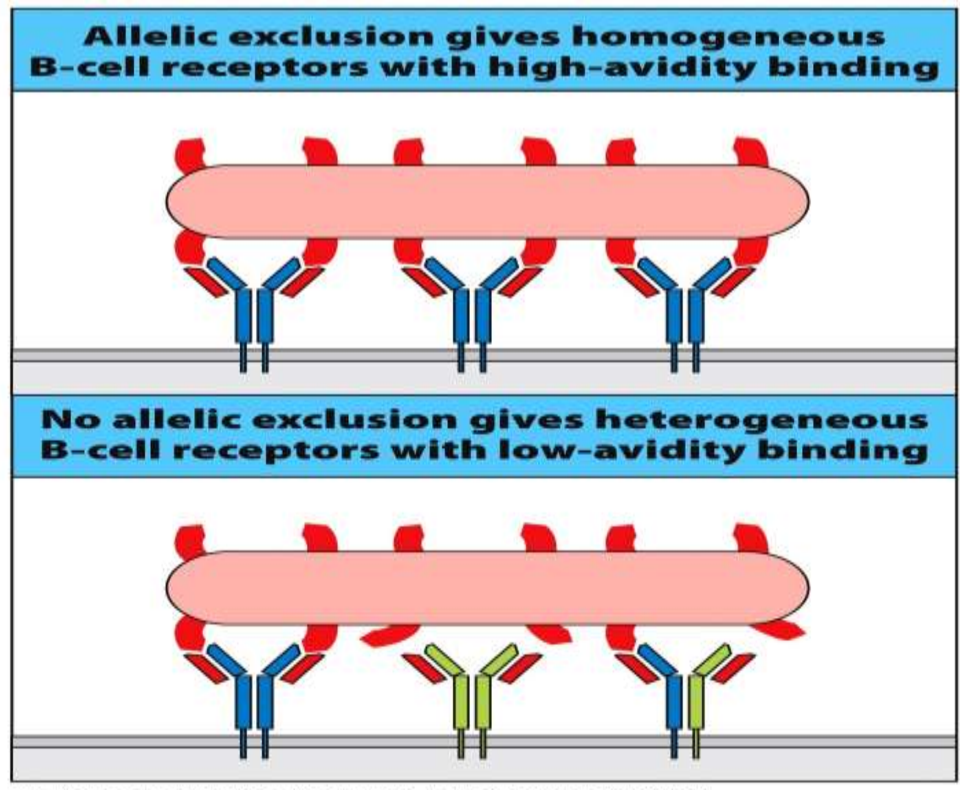


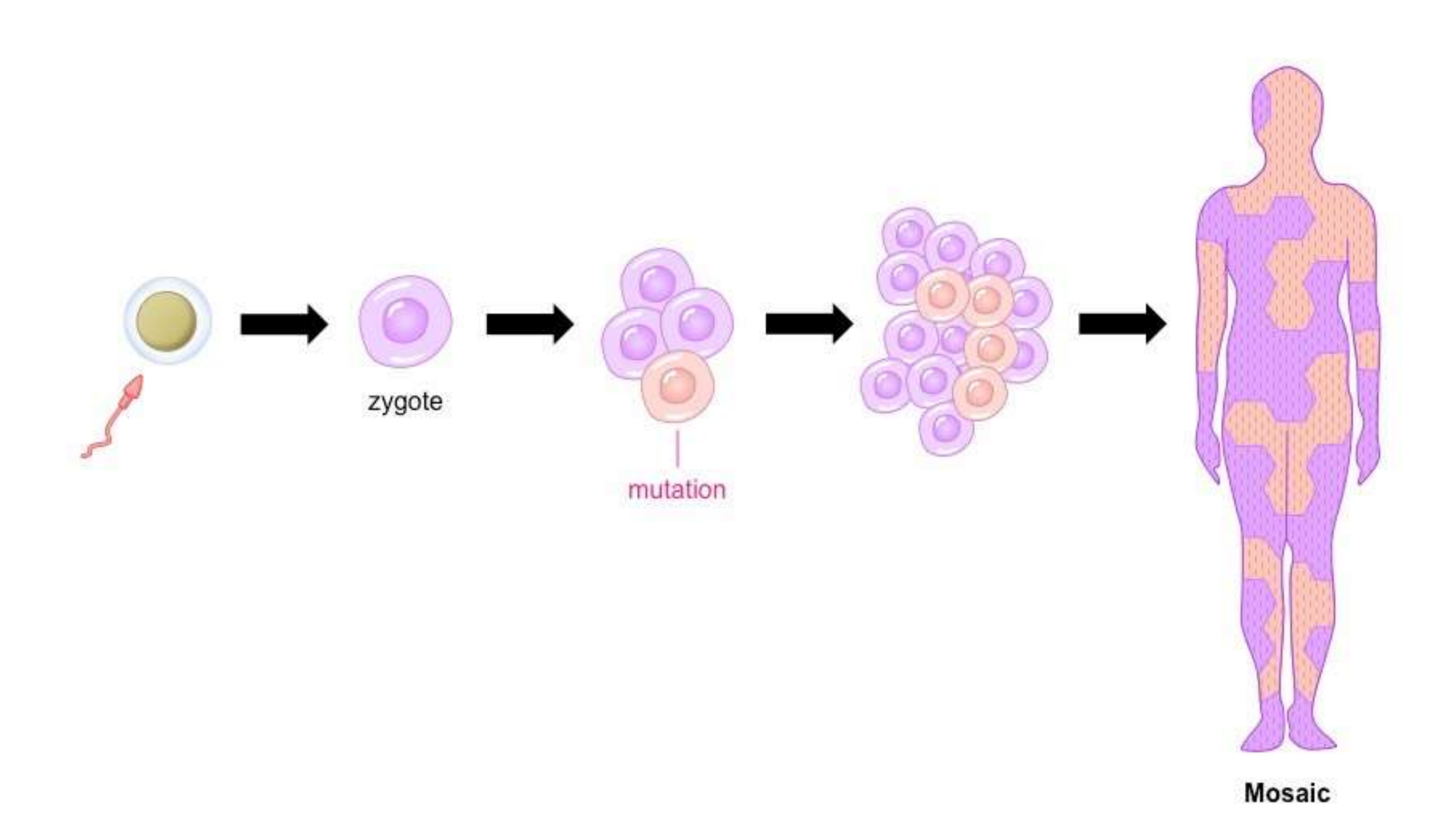
Figure 6.8 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

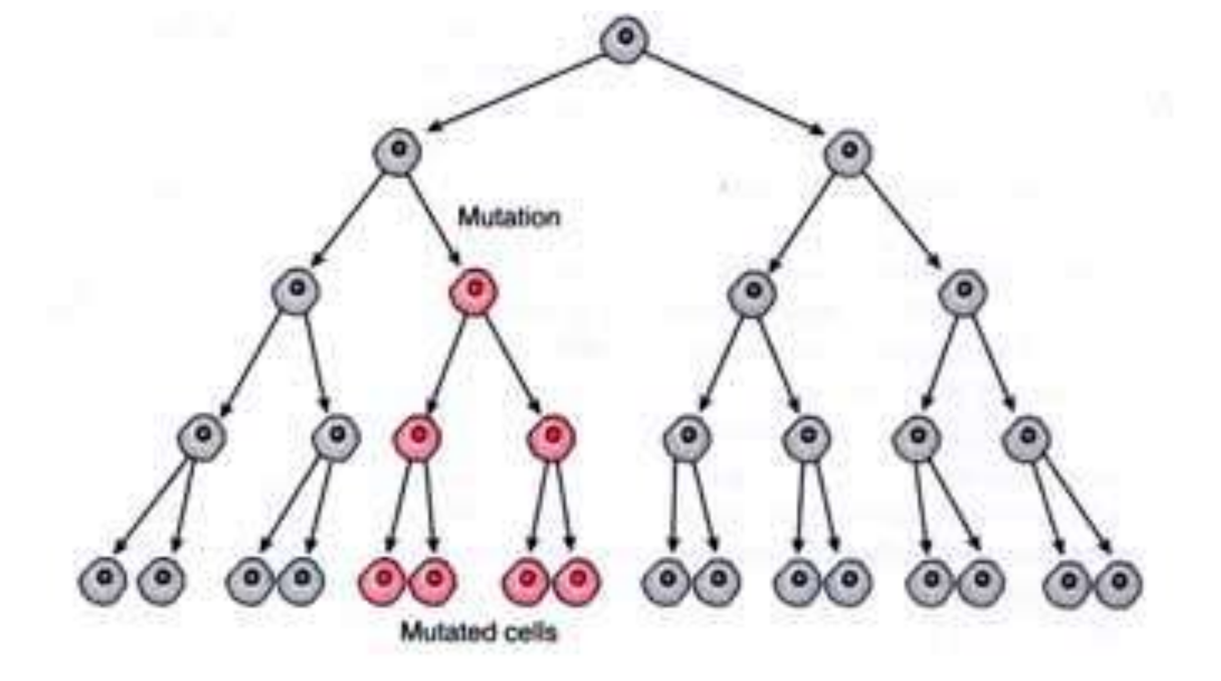
- هاي الصورة بتوضحلنا أهمية الـallelic exclusion.
- طبعاً زي ما بنعرف الـAnti-body مكون من Two identical heavy chains and two identical light chains.فبالحالة الأولى لما صار Allelic exclusion للأليلات المسؤولة عن إنتاج الـHeavy and light chains نتج عنا انه السلاسل متطابقات بالتالي عملولنا variable region معينة وهي المنطقة اللي مخصصة لارتباط الـAntigen.
- أما بالحالة الثانية فما صارت عملية الـallelic exclusion في الـB-cell بالتالي ما صار silencing لواحد من الأليلين المسؤولات عن انتاج الـAntibody فما كانوا متطابقات بالتالي ما اعطونا الـVariable region اللي بدنا ياها وما صار ارتباط بين الانتجين والجسم المضاد.

Mosaicism

- هاد الموضوع مرق معنا قبل في الـX-inactivation.
- هسا هون معناه أنه ظهور أكثر من طراز جيني لصفة معينة (genetic lines) في نفس الفرد ولكن في خلايا مختلفة ,, يعني مثلاً حدا عنده طفرة بس هاي الطفرة ما ورثها صارت عنده بعد مرحلة الزايجوت (Post-zygotic) هاي الطفرة صارت في جين معين بأحد الخلايا بالتالي كل الخلايا اللي انقسمت واصلها من هاي الخلية رح يكون فيها هاي الطفرة ,, بنفس الوقت الخلايا اللي اصلها مش من الخلية اللي صار فيها الطفرة بتكون طبيعية ,, يعني بنستنتج انه الطفرة هاي صارت في هاد البني آدم بنسبة معينة يعني نسبة من الخلايا فيها الطفرة ونسبة من الخلايا ما فيها الطفرة وهاي هي الظاهرة الفسيفسائية (Mosaicism).
- طيب ليش صارت post-zygotic ليش مش بالزايجوت نفسه مثلاً ؟؟ مهو الزايجوت هو أول خلية في الجسم يعني لو صارت فيه mutation رح تضلها موجودة بكل الخلايا اللي رح تكون الجسم بالتالي صار الجسم كله في الطفرة وهيك ما صار فيه mosaicism لأنه الظاهرة الفسيفسائية مبدأها انه في خلايا فيها mutation وخلايا لا.
- كل ما حدثت الطفرة بشكل مبكر أكثر ,, كلما كانت نسبة الـmosaicism أعلى ,, اذا مش فاهمين اقرؤوا وامشوا لقدام بشرحها عالصور.☺

Mosaicism





- بهاد الشكل أول خلية فوق هي الزايجوت اللي ببلش منه البني آدم لو صارت فيه mutation اشي طبيعي انه كل الجسم تنتقلله هاي الـmutation .. طيب لو صارت في واحدة من الخليتين اللي انقسملهن الزايجوت .. راح ينتج انه نص خلايا الجسم راح تكون mutant بالتالي نسبه الـmosaicism راح تكون 50% وهاي أعلى نسبة ,, طبعاً منطقي إنها اعلى نسبة ,, لأنه لو صارت الـmutation في وحدة من الأربع خلايا اللي في الجيل الثاني زي ما صار بالصورة رح ينتج أنه ربع خلايا الجسم راح تكون mutant يعني نسبة الـmosaicism بتساوي 25% ,, وهكذا يعني زي ما حكينا بالسلايد اللي قبل هاد كل ما كانت الـmutation مبكرة كل ما كان تأثيرها أكبر ونسبة الـmosaicism أعلى .

- طبعاً الطفرات ممكن تحدث مع الإنسان طوال حياته **(بنحكي عن الطفرات المكتسبة "acquired" او المصنوعة في الانسان نفسه يعني مش الطفرات اللي ورثها من والديه)** يعني ممكن هسا أنا وعمري 19 سنة تصير عندي mutation بخلية معينة لكن هاي الـmutation ما رح يكونلها تأثير ليش؟؟ لأنه الخلية اللي صارت فيها الـmutation مش رايحة تنقسم لعدد هائل من الخلايا زي ما صار في الخلايا اللي بتيجي بعد الزايجوت مباشرة (زي الصورة اللي قبل) بالتالي مش راح تكون نسبة الـmosaicism عالية يعني هاي الطفرة بتكون مهملة وما الها تأثير.
- أي طفرة بتكون نسبة الـmosaicism الناتجة عنها أقل من 5% بنعتبرها مهملة.
- الـmosaicism ممكن يكون :

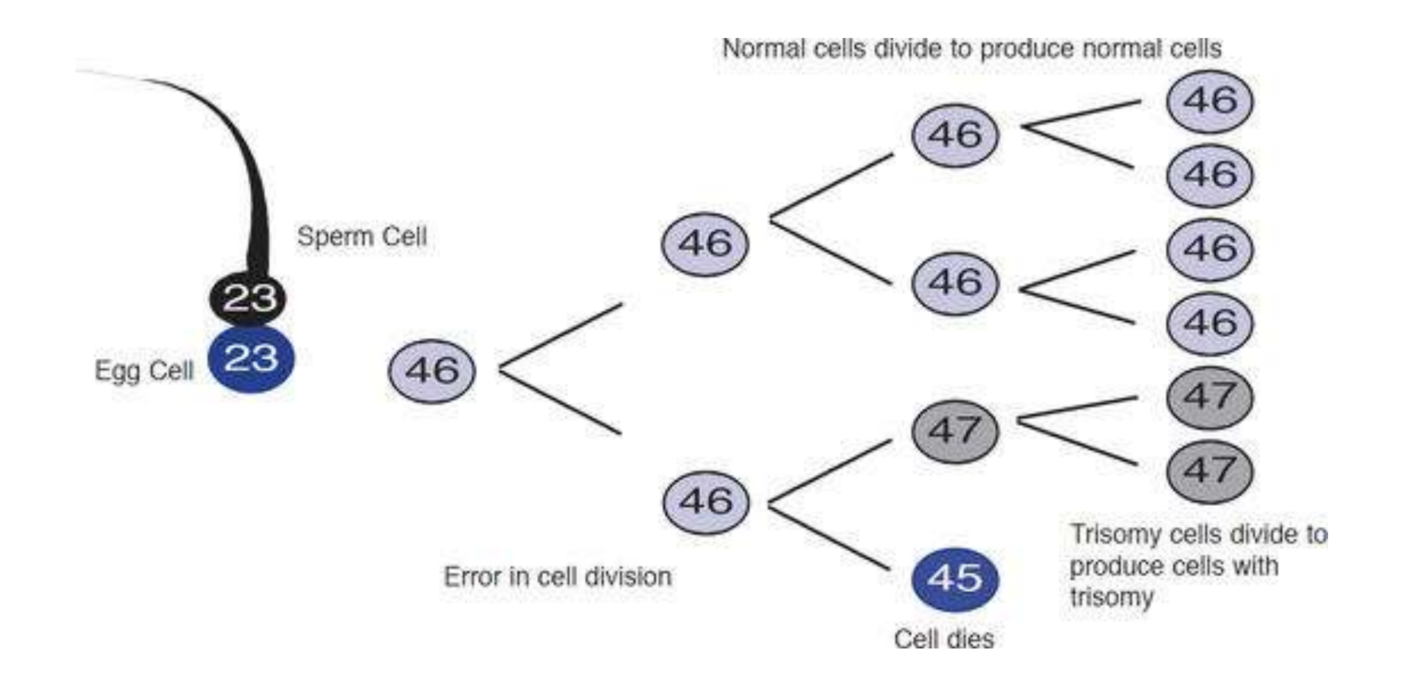
➢ **Somatic** : في حال صارت الـmutation في خلايا precursor لخلايا جسدية ,, يعني لنفرض أنه في mutation بخلية او مجموعة خلايا معينة وهاي الخلايا بالمستقبل رايحة تتمايز عشان تكونلي جزء من جسمي هاي somatic mosaicism.

➢ **Gonadal** : في حال كان فيه mutation في خلايا precursor لخلايا جنسية ,, يعني mutation في خلية أو مجموعة خلايا رح تصير مستقبلاً sperms أو eggs هاد Gonadal mosaicism.

- طبعاً الـsomatic mutation ما بتتورث أما الـgonadal بتتورث للأبناء.

- بحكيلنا إنه الـmosaicism ممكن يفسرلنا clinical presentation يعني ممكن يفسرلنا ليش بعض الأمراض بتظهر عند الطفل مع انها ما بتكون موجودة عند أهله والسبب هو انه صار عنده mutation بعد مرحلة الزايجوت وما كان وارثها من أهله.

- هسا بدنا نعرف إنه مش شرط الـmosaicism يكون mutation في جينات معينة ,, ممكن يكون حالات non-disjunction في الكروموسومات ,, يعني مثلاً يكون عند البني آدم Down syndrome لكنها بنسبة معينة ,, ليش بنسبة معينة ؟؟ لأنه صارت post-zygotic ,, يعني نفس اللي شرحناه قبل بس هون خلل في الكروموسومات بشكل عام مش في الجينات. الصورة اللي بعد السلايد بتوضح هالحكي . ☺



- هون صار non-disjunction في الخلية الثانية بعد الزايجوت ,, فنتج عنا إنه ثُلث الخلايا فيهن 47 كروموسوم.
- طيب ليش ثلثهن مش ربعهن زي ما صار في الـmutation؟؟ السبب إنه الخلية الي فيها 45 كروموسوم ما بتقدر تعيش (incompatible with life) يعني ما بتكمل انقسامات فبصفي الثلث بدل الربع للخلايا اللي فيهن 47 .

Denovo mutations

- الـdenovo mutation أو الـacquired mutation أو new mutation أو novel mutation كلهن نفس المعنى , وهي الطفرات اللي بتنتج عند الفرد لأول مرة (المهم يعني ما بكون ورثانها من أبوه أو إمه بس ممكن تكون في البويضة أو الـsperm ولكنها حدثت في مرحلة صناعة البويضة أو الحيوان المنوي أو قبل تكون الزايجوت بس ما أجته بالاصل من أبوه أو من إمه) ,,
- هاي الطفرات ممكن تحدث في الخلايا :

❑ إما بشكل تلقائي أثناء عملية تضاعف وإنقسام الـDNA وهي الخلايا قاعدة بتنقسم وبتتكاثر.

❑ أو من خلال الـ **mutagen** ,, واللي هو أي عامل فيزيائي أو كيميائي أو إشعاعي بيأدي لتغيير تسلسل المادة الوراثية ويسويلنا فيه طفرة.

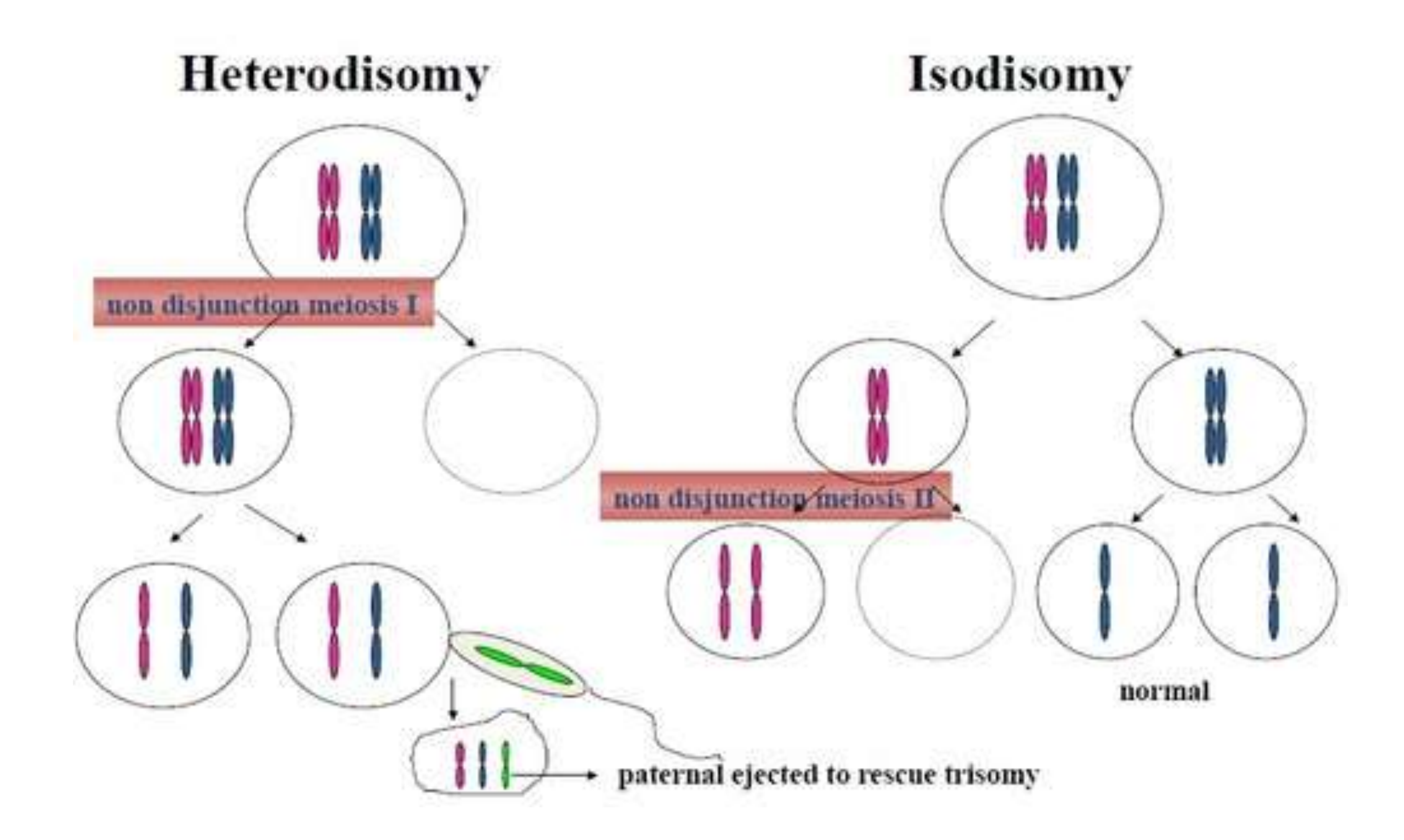
- هاي الـDenovo mutation غالباً بكون مصدرها من الوالدين (paternal origin). طيب كيف من الوالدين واحنا حكينا انه ما بكون ورثانها ؟؟ احنا حكينا انه الطفرة حدث في اثناء تصنيع الـsperm والـegg يعني المصاب هو البويضة أو الحيوان المنوي ,, لكن مش الأب أو الأم في الأصل كان مصاب وورثها لأبنه
- هاي الـDenovo mutation غالباً بتفسر ظهور dominant disorders في عائلة معينة, ليش ؟؟ لأنه لو كانت recessive denovo mutation رح تكون في أليل واحد يعني ما راح تظهر أعراضها ,, وعشان تظهر أعراضها المفروض تصير في أليلين وهاد احتماله صعب أو ضعيف جداً ,, عشان هيك الـdominant disorders هي اللي بتظهر اعراضها غالباً في الـ denovo mutation .. ((يعني خلينا نحكي انه الاب ورث ابنه مادة وراثية طبيعية والام كذلك وعند تكون الزايجوت صارت طفرة متنحية أكيد رح تكون صارت في أليل واحد أما أليل الأب أو الأم ,, لكن احتمال ضعيف جدا جدا انها تكون صارت في أليل الأم والأب مع بعض بالتالي لو كان هالمرض سائد اعراضه رح تبين بس لو كان متنحي بكون صار في خلل باليل واحد وما رح يبين)).
- كل ما كان حجم الجين أكبر كل ما كان معرض للـdenovo mutation أكثر.

Dueche Muscular Dystrophy (DMD)

- خلل وراثي ناتج عن طفرة في أكبر جين عند الإنسان.
- DMD gene حجمه 2.4 Mega Base ... أو 2.5 تقريباً.
- هاد المرض متنحي مرتبط بالجنس X-linked recessive , يعني بحتاج لطفرة وحدة في الـmale ولطفرتين في الـfemale .
- في حال أصاب الـmale بتظهر عليه أعراض مؤثرة على الجهاز العصبي وعلى القلب.
- زي ما حكينا بما إنه السبب new mutation والمرض متنحي فغالباً مش رح نلقاه في الـfemale ,, حكينالكم التفسير بالسلايدة اللي قبل هاي .
- بالنسبة للذكر, ثلث الاصابات بهاد المرض بكون new mutation,, ليش؟؟ لأنه لو صارت new mutation في الـsperm تبع الأب تحديدا في كروموسوم X فهاد الأب راح يعطي الـX لبنته أكيد مش لأبنه لأنه الابن بس Y بوخذ ,, طيب بما إنها البنت اخذت X وحدة فيها طفرة متنحية يعني بتكون حاملة للمرض ,, وهاي البنت لما تخلف ابن بكون مصاب لأنها اعطته هاي الـX ,, طيب والباقية ؟؟ بتكون وراثية hereditary mutation لكنها من الأم مش من الأب يعني الام بتكون حاملة لجين الطفرة بس مش ظاهر عليها اعراض المرض وهيك بتصير inherited not aquired, وصلت ؟ ☺

Uniparental disomy UPD

- هون رجع يحكيلنا عن الـUPD اللي قلنا عنها في الموضوع اللي قبل هاد ,, بتقدروا ترجعوا لشرحها هناك اتذكروا بعدين كملوا هون لأنه بدي أضيف الشغلات اللي زيادة هون.
- بحكيلك إنه الـmaternal heterodisomy أكثر شيوعاً من الـ paternal disomy والسبب إنه فترة الـ meiosis I عندها أطول ومعرضة للـ-non disjunction أكثر .
- بحكيلك إنه الـIsodisomy أكثر شيوعاً عند الـmale من الـfemale لأنه الـnon-disjunction عنده بكون في فترة الـ meiosis II مش الـ meiosis I
- هسا لما تكون البويضة فيها disomy مثلاً أو الـsperm ,, طيب لما يصير تلقيح بكون الزايجوت فيه trisome ,, بهاي الحالة الزايجوت بسوي ميكانيزم إسمها **trisome rescue** واللي هي عبارة عن التخلص من كروموسوم من الثلاثة وغالباً هاد الكروموسوم بكون هو اللي من الوالد المختلف ,, يعني لو البويضة فيها نسختين واجاها نسخة من الـsperm ف رح يضل النسختين تبعات البويضة وهاي الميكانيزم (trisome rescue) رح تتخلصلنا من النسخة تبعت الـsperm .


Heterodisomy
Isodisomy
non disjunction meiosis I
non disjunction meiosis II
normal
paternal ejected to rescue trisomy

- هسا بدنا نعرف شغلة إنه الـisodisomy هي اللي بصير فيها الـ recessive disorders (هاد في حال صار disorder) ليش؟ لأنه الكروموسومين جايات من نفس الأب ومن نفس النسخة بالتالي لو واحد منهن عليه mutation الثاني رح يكون برضو عليه نفس هاي الـmutation.
- أما الـHeterodisomy فهي بصير فيها الـdominant disorders (برضو في حال صار disorder) ليش؟ لأنه الكروموسومين بكونوا مش متجانسات يعني كل واحد من نسخة ف لو كان في mutation بواحد فيهن مش راح تكون موجودة بالثاني فـ مش راح يظهر المرض لأنه recessive .

Non-paternity

- Non-paternity : يعني حالات عدم الأبوّة ,, يعني لما يكون الأب الشرعي (legal) مش نفسه الأب البيولوجي (biological) اللي أعطى الـsperm .
- مهمة عشان نفسر بعض الحالات المرضية.
- هاي القضية بتصير في المجتمعات المنفتحة (Open societies) بسبب :
  - **Adoption**: تبنّي الأطفال.
  - **sperm donation** : التبرع في الـsperms يعني sperms أصلهن مش من الأب الشرعي.
  - **free sexual relations**



Non-maternity

- Non-maternity ,, نفس القصة إنه الأم الشرعية مش نفسها الأم البيولوجية.
- هاي الحالة أقل شيوعاً وأقل أهمية من الـnon-paternity.
- برضو بتصير في الـ Open societies ومن أسبابها :
  - **Adoption** : التبنّي
  - **egg donation**: التبرع ببويضة
  - **hiring the uterus** : إستئجار رحم (يتم نقل الجنين الى امرأة أخرى وبعدها هاي الامرأة بتصر على الاحتفاظ بالولد)
  - **error by nurses intentionally or not** : خطأ مقصود أو غير مقصود بواسطة الممرضات "أنهن يبدلن جنين ب جنين" أو جنين برام الله ههه آخر مرة ☺

Errors

- في أسباب كثير بتأدي لأخطاء في التشخيص وتقييم الحالات ومنها :

- **Genetic test error**: خطأ في الفحص الجيني.
- **Clinical diagnosis error**: أخطاء طبية في التشخيص.
- **Secretary error**: في عملية التدوين والتوثيق وتسليم النتائج للمريض ممكن يصير خربطة.
- **Storage error** : خطأ في التخزين ,, مثلاً خطأ في تخزين عينة بدنا نفحصها في المختبر وعدم الإشراف الجيد عليها وتوفير الظروف المناسبة إلها.